

邻苯二甲酸酯和男婴 人类生殖器发育的潜在干扰

流行病学研究揭示人类广泛暴露于邻苯二甲酸酯，这一类存在于软塑料、工业溶剂和个人防护用品多种产品中的化学物。对啮齿类动物的研究表明胎儿期暴露于某些邻苯二甲酸酯会干扰男性生殖道的正常发育，引起肛门生殖器（肛门到阴茎）距离缩短及睾丸不降入阴囊，以及睾丸异常。虽然造成这些影响的邻苯二甲酸酯浓度相当高，但在低水平就



已发现的基因表达的改变，使人们担心人类也可能会受到类似影响。本研究是第一个对胎儿期邻苯二甲酸酯暴露与人类生殖器形成改变关系的研究，研究发现这些化学物可能确实会引起宫内暴露男婴的这些异常[参见 *EHP* 113:1056–1061 (2005)]。

研究组收集了与他们父母一起参加未来家庭II研究的年龄2~36个月的134名男婴的体征数据，未来家庭II研究是一项研究出生前后邻苯二甲酸酯暴露与其对发育潜在相关影响的多中心研究。研究人员检查了每个男婴的睾丸和阴囊，每个睾丸的位置和大小，阴茎大小，肛门和生殖器的距离；所有男婴未见明显疾病和畸形。他们收集了85名男婴的母亲妊娠期间收集的尿样，对样品中的九种邻苯二甲酸酯代谢产物浓度进行了定量测定，作为胎儿期邻苯二甲酸酯暴露的生物学标记物。

这里发生了些什么？新的研究显示胎儿期邻苯二甲酸酯暴露与男婴肛门生殖器距离影响有着相关性。虽然在小鼠中已经发现类似结果，但这是在人类中的首例此类研究。人类中的首例此类研究。

为研究胎儿期邻苯二甲酸酯暴露和男性生殖器发育的相关性，研究者通过将每个男婴的肛门生殖器距离除以其体重计算肛门生殖器指数(AGI)。在考虑了AGI是如何作为年龄的函数而变化后，他们计算了预期值和第25和75百分点的值。每个男婴的AGI被分类为低于预期或至少与预期值一样大。根据年龄调整AGI的百分点，男婴被进一步分为短、中或长AGI组。研究者还确定了以上三组中睾丸下降、阴囊大小和阴囊外观正常男婴的比例。

90%以上母亲有某种邻苯二甲酸酯暴露的证据。尿代谢物浓度分类为低、中或高度邻苯二甲酸酯暴露。在控制诸如母亲吸烟和尿样收集时间各种混杂因素下，研究者检查男婴的邻苯二甲酸酯暴露水平与其所具有的短AGI值是否相关。

他们发现有四种代谢物—单乙基邻苯二甲酸酯、单-n-丁基-邻苯二甲酸酯、单苯基邻苯二甲酸酯和单异丁基邻苯二甲酸酯与短AGI显著相关。当发现所有四种代谢物均为高水平时，其相关性更强。根据2004年发表的国家卫生和营养测定调查的数据，被分类为具有短AGI男婴的母亲的邻苯二甲酸酯代谢物水平相当于四分之一美国女性人口的测定水平。研究者还发现短AGI与单侧或双侧睾丸下降不全有关。

虽然该研究是小规模的，研究者还是得出这样的结论，即这些数据与动物研究的结果相一致，为胎儿期邻苯二甲酸酯暴露与人类健康影响的联系提供了支持证据。研究者认为常用邻苯二甲酸酯可能对男性生殖系统发育具有有害影响，指出有必要在更多人群中更深入地研究这种可能性。

—Julia R. Barrett

译自 *EHP* 113:A542 (2005)

硫柳汞和动物大脑 评估乙基汞风险的新数据



从上世纪30年代起，疫苗就含有硫柳汞，这是一种在体内能分解为乙基汞和硫代水杨酸的汞基防腐剂。根据计算，常规注射含硫柳汞疫苗的儿童，接受的乙基汞剂量超过美国环境保护署对甲基汞（一种神经毒剂）的规定剂量。由于缺乏乙基汞的药物代谢动力学和毒性数据，基于这两种化合物具有类似的毒理动力学特性的假设，乙基汞的毒性参照甲基汞。然而，一项新的动物研究表明甲基汞不适合作为乙基汞的参照物，因为两者在组织分布、清除速率以及在脑中有机汞与无机汞的比率方面存在显著差异[参见 *EHP* 113:1015–1021 (2005)]。

美国儿童在出生后两年内，可能接受20次以上的常规疫苗注射。儿童自闭症的上升引起了人们的忧虑，因为至少有些病例的发病原因与硫柳汞衍生的乙基汞有关，这一忧虑主要由于人们了解到甲基汞的神经毒性而产生的。从1999年开始，用于六岁以下儿童的无硫柳汞常规疫苗开始面世。然而，到2005年冬季，流感疫苗仍含有硫柳汞，其他国家的疫苗中仍在继续使用这种防腐剂。

在最近一项研究中，研究者把41只新生猴子分配到三个暴露组中。十七只猴子注射加有硫柳汞的疫苗，总的汞剂量为每千克体重20微克($\mu\text{g}/\text{kg}$)，模仿人类婴儿的典型疫苗注射程序，分别在出生0、7、14、21天时注射。另外17只猴子，按上面同样时间，模仿典型的甲基汞暴露，通过胃管接受 $20\mu\text{g}/\text{kg}$ 甲基汞。第三组

棘手的问题：新的资料表明用甲基汞作为计算疫苗中乙基汞风险的参考可能有许多问题。

7只猴子作为对照。

研究者在暴露前和处死前抽取所有猴子血液，动物处死时间分别在第21天最后一次给药后的2、4、7、或28天。测定血样中总的汞浓度，并测定脑样品中总的汞浓度和无机汞浓度。有机汞浓度从上述值计算而得。

汞的初始吸收率和组织分布两个暴露组中相似。然而，暴露于甲基汞的猴子血液中总的汞含量逐渐积累，在最后一次给药后28天仍可检测到。在硫柳汞暴露的猴子中，血液中总的汞含量在两次给药期间迅速下降，研究者估计比

甲基汞组的清除速率高5.4倍。在硫柳汞组中，血液中总汞的半衰期是6.9天，而甲基汞组半衰期为19.1天。

硫柳汞组脑的总汞浓度比甲基汞组低大约3~4倍，硫柳汞组总汞含量的清除也要快得多(半衰期为24.2天，而甲基汞为59.5天)。然而，硫柳汞组脑的无机汞比例(总汞量的21~86%)要比甲基汞组(6~10%)高得多。硫柳汞组脑的无机汞浓度与甲基汞组相比大约是后者的两倍。无机汞在脑中停留时间比有机汞长得多，估计其半衰期超过一年。目前尚不清楚无机汞对大脑发育是否有危害。

鉴于以上结果，研究者警告说，由于研究设计的问题，根据血汞测定方法的研究评估硫柳汞风险可能不可靠。此外，在暴露组间观察到汞化合物分布和降解的差别表明甲基汞不适合作为硫柳汞毒性的模型。

然而，研究者强调指出，无机汞低水平暴露对脑发育的危害尚不清楚，他们描述了持续无机汞暴露与脑的小神经胶质细胞活性增强有关的另一研究，在最近的一项自闭症儿童调查中报道了这种作用。他们建议进一步将重点放在硫柳汞的生物转化及其潜在神经毒性的研究上。

—Julia R. Barrett

译自 EHP 113:A543~A544 (2005)



没有人知道遗传或环境因素以何种程度导致狼疮，它是一种影响皮肤、关节和内脏器官包括肾脏的自身免疫性疾病。印第安那州立大学的研究者从邻苯二甲酸酯引发小鼠模型的狼疮抗体的实验中获得了强有力环境证据。

邻苯二甲酸酯存在于粘合剂、化妆品、芳香剂、乙烯地板材料、聚氯乙烯管道和其他玩具或医疗用品中。根据美国疾病预防控制中心和国家毒理学研究项目在EHP 2000年10月刊上的报告，邻苯二甲酸酯的暴露范围远比以前所怀疑的广泛，尤其是20~40岁的妇女。其他的研究指出它还可能与哮喘、鼻炎、儿童湿疹以及男性婴儿的生殖器发育变异有关。这类化学物所导致的潜在健康影响的范围在不断扩大，狼疮研究的新发现无疑为其又加上了一项。

在狼疮患者中，免疫系统丧失了鉴别外来物质(抗原)与机体自身细胞和组织的能力，免疫系统产生抗体以抵抗机体自身、引发炎症、组织损伤和疼痛。根据美国狼疮基金会报告，每年有高达150万的美国人被诊断患有狼疮，另外，每年还有16000人新发该病。

印第安那州立大学生命科学部代理系主任、生物化学家Swapan Ghosh在对单克隆抗体作为肿瘤生长标志物的基因图谱研究中，注意到它有98%与NZB小鼠产生的抗体蛋白成分(轻链)相似。NZB小鼠是自身免疫性疾病的常用模型。在狼疮中，这些抗体攻击肾脏、心和肺的DNA。刊登于2003年12月出版的《免疫》(Immunology)杂志上的这些发现是令人惊奇的，Ghosh说：“我根本不研究狼疮或自身免疫性疾病”，但他抓住了这一意想不到的发现，并开始着手一系列研究以进一步探索邻苯二甲酸酯与狼疮间的联系。

在最近的研究中，Ghosh和他的研究生So-Yon Lim给包括NZB小鼠在内的4种类型的小鼠注入邻苯二甲酸二(2-乙基己基)酯也称DEHP，开始，全部小鼠均产生抗邻苯二甲酸酯的抗体，但仅有狼疮倾向的小鼠发展为肾炎，并导致肾衰竭和早死。其他小鼠开始时产生抗邻苯二甲酸酯抗体，但这些抗体被CD8+T抑制细胞所中和，后者可防止肾脏损害。NZB小鼠的免疫系统有所不同(这使得它们对邻苯二甲酸酯非常易感)，Ghosh说。调查报告的详细内容刊登在2005年8月出版的《自身免疫》(Journal of Autoimmunity)杂志上。

尽管邻苯二甲酸酯与狼疮间的关联仅见于小鼠，但Ghosh说“在小鼠免疫系统所发现的许多现象已被证实在人类中也是一样的”。而另一方面，哥伦比亚大学风湿病学系主任Betty Diamond谨慎地指出，“在小鼠模型中所见到的一切并不表示都会发生在人体上”。

虽然Ghosh的研究结果还远不能应用于人类，但它们还是引发一些问题，以进一步研究人群中邻苯二甲酸酯与狼疮之间的可能关联。如：是否狼疮病人具有较高的抗邻苯二甲酸酯的抗体水平？Ghosh计划通过进一步筛选狼疮病人和健康人去获得答案；是否暴露于邻苯二甲酸酯会增加患狼疮的危险性？他也计划测定暴露于邻苯二甲酸酯的塑料制造业工人的血液水平去进行这方面的探索；妇女狼疮的发病水平是男性的5倍，也许这是因为妇女比男性更多使用含邻苯二甲酸酯的化妆品和香水？

美国的一个工业行业组织，美国化学协会(ACC)批评Ghosh的研究，ACC的邻苯二甲酸酯专题研究项目主任Marian Stanley指出：因为Ghosh把DEHP结合在蛋白质(如牛血清)上，结合的蛋白可引起自身免疫和变应性反应。但Ghosh反驳道，“我们研究没有结合在蛋白上的DEHP，它也引起抗DNA的反应。”他解释他们把DEHP的主要代谢产物结合在蛋白上是因为一些研究提示邻苯二甲酸酯的代谢物显示出与机体白蛋白有一定的亲和力。

至今，对于遗传易感性患者，紫外线暴露是唯一明确的环境影响因子，能导致患者狼疮。由于狼疮研究者还在研究其他的环境影响因子，Diamond认为，“我们需要开放的思维，而不是直接下结论”。

—Carol Potera

译自 EHP 113:A809 (2005)